FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Benjamin, Paul MARUANI

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 20 Janvier 1931, à TUNIS (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 14 Février 1962

ETUDE DE L'UTILISATION DIAGNOSTIQUE DU FER RADIO-ACTIF 59 Fe

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8 Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Benjamin, Paul M A R U A N I

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 20 janvier 1931 à TUNIS (Tunisie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le 14 février 1962

-:-

ETUDE DE L'UTILISATION DIAGNOSTIQUE DU FER RADIO-ACTIF 59 Fe

-:-

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1964

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL(P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-LIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN ..... M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.) / SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (-Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		N...
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (C)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		F. de GAUDART d'ALLAINE

		MM.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	(Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
	(Boucicaut	LENEGRE (J)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Lariboisière	SEZE (S.de)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G)

	MM.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS pr.s. ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU(Et.)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS -(F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

	MM.
Médecine légale	FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y) LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale	NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F) m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl.) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT(Mme A)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A ma Femme

A mes Fils

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de clinique médicale et de pédiatrie sociale à la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Hommage respectueux

A Monsieur le Docteur LEIBOVICI

A Monsieur le Professeur CHEVALLIER

In memoriam

A Monsieur le Professeur Agrégé MEYER

A Monsieur le Professeur Agrégé AUQUIER

A Monsieur le Docteur PEUTEUIL

A Monsieur le Professeur DESGREZ

A Monsieur le Docteur RENSONNET

Radiologue de l'Hôpital de Saint-Denis

ETUDE DE L'UTILISATION DIAGNOSTIQUE DU FER RADIO-ACTIF 59 Fe

-:-:-:-:-:-

I

INTRODUCTION

-:-

Le fer constitue la matière première indispensable à la synthèse de l'hémoglobine. On comprend alors que l'étude de son métabolisme, du renouvellement, ou turn over, du fer plasmatique, permettent des études physiopathologiques et diagnostiques. En suivant la vitesse de disparition du fer, du plasma, puis sa réincorporation dans les globules rouges, on peut évaluer la valeur de l'érythropoièse. Mais on conçoit que les dosages de fer physiologique soient longs et délicats.

Aussi, lorsqu'on put disposer de l'isotope radio-actif qu'est le fer marqué, 59 Fe, ces études ont pu prendre une grande ampleur. La mesure de la radio-activité est en effet devenue une méthode courante, qu'il s'agisse de la doser dans un échantillon biologique ou, selon les méthodes récentes de scintillographie, de réaliser de véritables autoradiographies périphériques, cutanées, enregistrant ainsi les radiations gamma émises par l'isotope administré.

59 Fe permet la détermination du volume sanguin, au moyen du marquage des hématies soutirées de la circulation sanguine, puis réinjectées dans la veine. On peut également étudier l'érythropoïèse mieux, la cinétique érythrocytaire, ce qui apporte en cas d'anémie de précieux renseignements sur le diagnostic et le mécanisme physio-pathogénique

de l'affection donc sur les moyens thérapeutiques à utiliser. Par la constante de disparition du fer plasmatique, 59 Fe fournit une appréciation globale de l'érythropoièse, alors que par l'étude du coefficient d'utilisation de l'isotope marqué, on obtient des renseignements sur la fonction médullaire efficace. L'étude du métabolisme du fer, ses perturbations pathologiques sont ainsi facilitées, puisque 59 Fe se comporte comme le fer physiologique.

On a même pu explorer le métabolisme du fer chez le foetus, c'est-à-dire chez la femme enceinte, et l'on a pu constater qu'au fur et à mesure que la grossesse progressait, l'absorption du fer était trois ou quatre fois plus importante qu'au début, les doses ingérées étant augmentées, la quantité totale du fer érythrocytaire maternel diminuait. Le comportement foetal a paru parallèle au comportement maternal.

Sur le plan clinique, on peut prévoir tout l'intérêt de ces techniques, puisque dans le groupe vaste et varié des anémies, 59 Fe permet de distinguer les formes dues à une insuffisance de production du nombre des globules rouges, des anémies liées à une destruction anormalement rapide des globules rouges circulants. C'est à 59 Fe que l'on doit, par exemple de savoir que la plupart des cancers, les leucémies, s'accompagnent d'une anémie qui ne relève pas d'une aplasie des territoires médullaires, comme on l'avait admis classiquement, mais à une accélération de la destruction des globules rouges, en somme, à une hémolyse discrète.

De façon très analogue à ce qui se passe avec l'iode au niveau de la thyroïde, il existe également des cas où la moelle osseuse fixe bien le fer, mais le réincorpore mal dans les globules rouges :

ce qui peut provenir d'un trouble de la maturation des érythrocytes,

ou encore, du fait qu'une partie des hématies formées ne sont pas viables, et sont immédiatement détruites.

On a pu également étudier de véritables "cartes autoradiographiques" après administration de 59 Fe à la suite d'un traitement radiothérapique intéressant des structures hémopoiétiques se trouvant dans le champ d'irradiation. Les territoires irradiés deviennent aplasiques, les territoires non irradiés connaissant une hyperplasie compensatrice, avec pour résultat global une activité érythropoïétique totale demeurant constante (TUBIANA) ; on voit tout l'intérêt d'une étude par le fer radio-actif lorsque la rate est soupçonnée de jouer un rôle dans les perturbations de l'érythropoièse, ou dans la destruction des hématies.

o

Depuis une douzaine d'années que le fer radio-actif est à notre disposition sous une forme utilisable sans risques, un certain nombre de travaux, expérimentaux, physiques et biologiques, cliniques aussi, ont été publiés. Nous n'en ferons pas une énumération fastidieuse, mais nous citerons quelques noms, quelques dates, quelques faits qui jalonnent ces acquisitions :

1950 - dès ce moment, J.C. DREYFUS et G.SCHAPIRA étudient l'incorporation de 59 Fe in vitro dans le sang du nouveau-né, et distinguent ainsi la pluralité des hémoglobines, type foetale et type adulte, dont la disproportion est à l'origine de syndromes hématologiques. Il faut pourtant reconnaître que les travaux princeps semblent être ceux de P.F. HAHN qui, aux Etats-Unis et dès 1945, a pu utiliser les isotopes radio-actifs dans l'absorption et l'utilisation du fer

ferrique et du fer ferreux dans l'anémie. En 1948 ce même auteur étudiait le métabolisme de l'hémoglobine et la physiologie des érythrocytes au moyen de fer marqué, et précisait les variations du métabolisme du fer au cours de la gestation.

M. TUBIANA en 1950 publiait un travail général sur les isotopes radio-actifs et leur utilisation en biologie et en médecine. De 1953 datent les importants travaux de SCHAPIRA, DREYFUS et KRUH sur la physiopathologie de l'hémoglobine et du globule rouge, étudiée par 59 Fe, puis en 1954, ces mêmes auteurs précisent l'incorporation du fer radio-actif in vitro dans les hématies du nouveau-né. BADENOCHE en 1954 montre l'intérêt de 59 Fe dans l'étude de l'anémie. FAUVERT étudie la cinétique érythrocytaire à l'aide du radiochrome et du radiofer. GRIMES montre quelle est l'utilisation des préparations anti-anémiques lorsqu'elles contiennent du fer marqué : 59 Fe-Dextran (1957) ce que devait également faire KARLEFORS en 1958. LENTINO en 1960 peut montrer l'intérêt des techniques utilisant 59 Fe en pratique clinique, JOHNSON s'en sert dans le diagnostic de l'anémie, KLECKNER dans celui de l'hémochromatose. Pour WETHERLEY-MEIN et collaborateurs les études par le fer marqué doivent faire partie des examens de routine en hématologie. Nous verrons, dans la discussion qui termine cet exposé, ce qu'il faut penser de cette opinion élogieuse sans réserves.

o

Nous nous proposons ici d'envisager :
les caractères physiques de 59 Fe, surtout utilisé en pratique, car il existe également 5I Fe ;
puis les techniques permettant d'établir des diagnostics par les doses traceuses d'isotope radio-actif ;

- ensuite, nous verrons l'aspect biologique de la question, métabolisme du fer, durée de vie des hématies, renouvellement du fer plasmatique, toutes données telles qu'elles ont pu être établies à l'aide de 59 Fe ;
- nous passerons alors aux applications cliniques, diagnostics, appréciations thérapeutiques, pour terminer par une discussion où les avantages et les inconvénients de la méthode seront impartialement exposés.

-:-

II

ETUDE PHYSIQUE

-:-

TUBIANA, dans son Traité sur les Isotopes radio-actifs (1950) donnait quelques définitions que nous voudrions à notre tour rappeler ici :

un isotope radio-adtif possède les mêmes propriétés physico-chimiques que l'élément non radio-actif, dont il dérive. Les méthodes habituelles ne peuvent les séparer. C'est d'ailleurs sur cette propriété que l'on se fonde pour suivre le sort de composés biochimiques dans l'organisme, puisqu'on admet que celui-ci ne fait pas de différence entre l'isotope stable et l'isotope radio-actif. C'est là la base même de l'utilisation des éléments marqués (SCHAPIRA).

En ce qui concerne 59 Fe, après injection du fer radio-actif dans le plasma, la moitié de la radio-activité initiale disparaissant, cela veut dire que la moitié du fer qui s'y trouvait a, pendant ce même temps, quitté le plasma. On appelle période d'un isotope radio-actif le temps mis par la radio-activité pour diminuer spontanément de moitié.

L'activité de l'isotope par unité de poids, ou de volume, s'exprime en coups-minute (ou désintégrations-minute) par gramme de tissu, ou ici, par centimètre-cube (ou ml) de plasma.

On appelle activité spécifique de l'isotope, le rapport de la radio-activité de l'élément marqué à la masse totale de l'élément considéré, soit, pour 59 Fe, le rapport du fer radio-actif au fer total : ce qui s'exprime par coups-minute (ou

désintégration-minute) par milligramme de fer.

Le temps de renouvellement d'un composé, c'est-à-dire le turn over des Anglo-Saxons, le temps nécessaire pour qu'une quantité de ce composé égale à celle initialement présente, ait eu le temps d'être détruite, puis renouvelée.

La vitesse de renouvellement enfin est la quantité de composé qui se renouvelle dans l'unité de temps. Si la quantité de composé présente reste constante, il y a égalité entre ce qui apparaît et ce qui disparaît, et la vitesse de renouvellement peut se calculer à partir de la vitesse à laquelle le composé radio-actif disparaît de la circulation (SCHAPIRA et DREYFUS).

Le fer radio-activé peut correspondre à 55 Fe, ou à 59 Fe, ce dernier étant plus généralement utilisé. En effet, 55 Fe a l'inconvénient d'avoir une période de quatre ans ; il émet des rayons béta de très faible énergie, que les compteurs ne peuvent pas détecter suffisamment pour que les résultats enregistrés soient utilisables.

Par contre 59 Fe a une période de 47 jours ; son émission comporte des rayons bêta de faible énergie, et surtout un rayonnement gamma, enregistré par les compteurs à scintillations, très sensibles, le compteur GEIGER MULLER avec sa fenêtre de mica mince n'arrêtant pas les rayons bêta mous, avait été longtemps le seul moyen de mesurer la radio-activité émise à la suite de l'administration de 59 Fe. Avec le compteur à scintillations on peut, comme on le fait avec I3I I pour l'étude de la fonction thyroïdienne, enregistrer le rayonnement externe, cutané, au niveau de certaines aires périphériques correspondant à des structures sous-jacentes ayant retenu ou fixé l'isotope radio-actif.

Les préparations de fer qu'on utilise, après les

avoir rendues radio-actives, sont les sels physiologiques ou thérapeutiques, voire les formules employées dans le traitement des anémies, par exemple fer-dextran.

HUFF dès 1950, avait mis au point une technique de mesure de la radio-activité du fer reçu par l'organisme à des fins diagnostiques. Les méthodes initiales ont été modifiées dans le sens de la simplification en particulier par LENTINO et RUBENFELD qui appliquent : le test fondé sur le taux de clearance plasmatique de l'isotope marqué 59 Fe injecté :

le test fondé sur la fixation de 59 Fe par les érythrocytes en une période de huit jours.

LOEFFLER, WETHERLEY-MEIN, emploient des techniques analogues. Pour étudier la radio-activité plasmatique, LENTINO prépare une dilution de 5 microcuries de citrate de 59 Fe dans 5 cc de solution chlorurée sodique isotonique ; il injecte rapidement la préparation de 59 Fe diluée par voie veineuse. Il soustrait au sujet 5 cc de sang total, à la 5e, 15e, la 30e, la 60e, la 90e et la 120e minute, en la recueillant dans des tubes oxalatés; on aspire à la pipette 4 cc de chacun des échantillons de sang dans les tubes-compteurs. On détermine dans un compteur à scintillations toutes les radio-activités de chacun des échantillons, en corrigeant les résultats en faisant intervenir la radio-activité de base. On porte les taux d'activité du sang total sur une échelle logarithmique, et les comptes nets en fonction du temps sur un papier coté ; on extrapole la ligne droite obtenue à temps zéro, on localise le point 50% qui indique la demi-période de la clearance plasmatique. Huit jours plus tard, on soutire à nouveau 45 cc de sang total sur un tube oxalaté ; on pratique 4 cc de sang total avec un compteur à scintillations les valeurs de radio-activité encore présente, on prélève le plasma du reste du sang et on détermine les valeurs de l'hématocrite.

On calcule alors comme suit :

si k = le facteur corrigé de la perte de radio-activité en huit jours est de I,I2

U = la fixation en huit jours de 59 Fe par les érythrocytes : soit k x C_w 8 x C_{wo}
Cw8 était 100 fois le nombre de coups par 4 cc de sang total extrapolé au temps zéro.

On détermine les coups sur 4 cc du spécimen de plasma du 8e jour, et si les chiffres obtenus dépassent de 15% la valeur du spécimen de sang total du 8e jour, on corrigera la valeur de U en le multipliant par un facteur F obtenu comme suit :

$$F = (C_{w8} - C_{ps} + h) \times C_{ps}$$

Cps étant le nombre de scintillations par 4 cc de plasma au huitième jour et

h = l'hématocrite = cm3 d'érythrocytes obtenus à partir de un centimètre cube de sang total.

LENTINO et RUBENFELD ont proposé une technique simplifiée pour recueillir les renseignements après injection intra-veineuse d'une dose traceuse de 4 microgrammes de citrate ferreux. Initialement on utilisait le bêta-globulinate ferrique et le chlorure de fer à dose relativement élevée. Mais les substances radio-actives traceuses différaient, de même que les doses données, de sorte que les résultats obtenus par les différents auteurs n'étaient pas comparables. C'est ainsi que l'on a pu constater chez l'animal (Singe) que la fixation par les globules rouges de 59 Fe différait selon que l'on avait administré l'isotope marqué sous la forme de chlorure ferrique ou de citrate ferreux. L'emploi de doses élevées de 59 Fe, par ailleurs, modifie les réserves de fer et s'oppose à des comparaisons lorsqu'ensuite de petites doses étaient

employées. Il est donc important d'utiliser une dose standard d'une préparation standard de 59 Fe. Le citrate ferreux a été récemment choisi par les chercheurs américains parce qu'il s'est montré rapidement lié à la fraction de sang susceptible de fixer le fer et parce qu'il est d'un maniement facile. On peut en effet l'injecter directement au malade par voie veineuse, alors que le bêta-globulinate ferrique et le chlorure ferrique doivent au préalable être laissés en contact avec un échantillon de sang du sujet. La dose de 4 microcuries a été choisie par ailleurs parce qu'elle a assuré des résultats scintillométriques satisfaisants, qu'elle ne modifie pas les réserves organiques en fer et parce qu'elle n'introduit qu'une radio-activité insignifiante.

La comparaison des résultats obtenus sur le sang total d'une part, sur le plasma d'autre part, a montré l'identité des chiffres obtenus. Pour simplification, c'est donc sur le sang total que les déterminations ont été faites par la suite, ce qui évite la centrifugation, la nécessité de reprendre un autre échantillon pour la détermination des valeurs de l'hématocrite.

Lorsqu'il s'est agi enfin d'apprécier le comportement et l'efficacité de certaines préparations anti-anémiques, le marquage de fer-dextran (Inferon) a grandement simplifié ces recherches. KARLEFORS a employé une préparation fer-dextran radio-activée de telle sorte que 5 ml de la préparation contiennent 250 mg de fer et possèdent une radio-activité de 12 microcuries par 5 ml ; des mesures comparatives ont montré que la conservation ne modifiait pas le produit, et que les résultats demeuraient identiques à ceux de la préparation non marquée. Le fer-dextran a été utilisé à des doses contenant entre 15 et 200 mg de fer avec une radioactivité allant de 1 à 3 microcuries ; il a été administré en injection intra-musculaire profonde. Les échantillons de

sang ont été prélevés à intervalles réguliers et les coups enregistrés sur les érythrocytes lavés et centrifugés.

PRICE et BIERLY dans le but également d'une vérification de l'efficacité thérapeutique des préparations de fer dans l'anémie, ont marqué par 59 Fe un sulfate ferreux tamponné non protégé d'une capsule, et l'ont administré par voie buccale. Chaque dose ingérée comportait IO cc d'une suspension aqueuse contenant 0,I microcurie de 59 Fe SO4 avec 200 mg de sulfate ferreux stable et 200 mg d'hydroxyde alumine de magnésium. L'apparition de l'isotope dans le sang s'est manifestée par une élévation du nombre des désintégrations d'une moyenne de 265 coups par minute par 5 cc de sang, pour atteindre des chiffres de l'ordre de 582 au maximum ; ces déterminations ont été faites sur le sang total, après qu'il eut été constaté que la radio-activité du sérum était faible.

L'étude du métabolisme du fer, dans les conditions normales et dans les conditions pathologiques, est par conséquent grandement facilitée par l'utilisation de l'isotope marqué, suivie de la détermination des constantes, vitesse du fer plasmatique, renouvellement du fer plasmatique, coefficient d'utilisation, vitesse d'incorporation et de renouvellement du fer dans les globules rouges : c'est ce que nous allons étudier dans les pages qui suivent.

-:-

III

ETUDE BIOLOGIQUE

-:-

Avant de suivre le sort du 59 Fe injecté ou ingéré, rappelons brièvement ce qu'est le métabolisme du fer physiologique , non marqué : absorption, transport, utilisation, stockage, excrétion (HEMMELER, HAHN).

L'absorption du fer : alors que la plupart des métaux sont absorbés par la muqueuse digestive, le surplus étant excrété, le fer, au contraire, possède un métabolisme qui se fait au niveau même des voies digestives : l'ingestion, par voie buccale, de 59 Fe est suivie, dans les trente minutes, de l'apparition de la radio-activité dans le sang. L'absorption du fer a lieu dans l'estomac et le duodénum ; il est possible de l'apprécier avec une certaine approximation, par l'élévation du fer sérique, qui elle dépendra de la dose de fer reçue, de l'ionisation du fer administré, qui favorise l'absorption. On sait que l'absorption du fer ferreux est supérieure à celle du fer ferrique chez l'homme . Autre facteur qui influence l'absorption du fer par voie digestive, le degré d'acidité gastrique, et enfin, sinon surtout, l'état de saturation de l'organisme en fer. La saturation rend pratiquement nulle l'absorption du fer ; mais s'il s'agit d'un sujet carencé en fer, comme c'est le cas dans les anémies ferriprives, les anémies hypochromes, l'absorption du fer exogène administré sera très élevée.

Le transport : Il s'effectue par voie plasmatique, le fer étant lié à une bêta-globuline, la sidéro-

philine, dont un tiers est saturé en fer, dans les conditions normales.

L'utilisation : le fer a pour fonction première de renouveler l'hémoglobine ; le fer radio-actif reçu apparaît dans la moelle osseuse, puis dans les globules rouges. Le fer incorporé à l'érythrocyte y est définitivement fixé, et n'est libéré qu'à la destruction du globule rouge. Le fer intervient, sur un rythme beaucoup plus lent, dans le renouvellement des fers non hématifiés, dans celui de la myoglobine des cytochromes.

Le stockage : la fraction de fer non utilisée s'accumule dans le foie surtout, dans la rate à un degré moindre, sous la forme d'une protéine à teneur élevée en fer, parfois allant jusqu'à 25 pour 100. Dans la muqueuse intestinale on trouve la ferritine, qui doit intervenir dans l'absorption du fer.

L'excrétion enfin dans les conditions normales, elle est très faible, puisque la teneur de fer dans les urines ne va jamais au-delà de 0,50 mg par 24 heures.

Le fer marqué a permis de constater qu'entre fer plasmatique et fer hémoglobinique des hématies matures il n'y avait pas d'échange, alors que les réticulocytes, éléments jeunes, synthétisent l'hème de l'hémoglobine en se servant du fer plasmatique. La biosynthèse de l'hémoglobine et des globules rouges a pu être suivie grâce à l'injection intra-veineuse de 59 Fe et à la mesure, toutes les heures suivantes, de la radio-activité, émise par le plasma et les globules rouges. On mesure ainsi des constantes, dont les modifications permettent des déductions cliniques.

Constante de vitesse du fer plasmatique : on peut la définir comme étant la proportion du fer du plasma renouvelée dans l'unité de temps. La radio-activité plasmatique diminue selon une courbe exponentielle, les valeurs trouvées portées sur

un papier semi-logarithmique donnent une ligne droite. Cette valeur peut être obtenue en divisant le logarithme naturel de 2, qui est 0,693, par la période (temps nécessaire pour que la radio-activité plasmatique initiale ait diminué de moitié). Pour exprimer les résultats, on peut, pour plus de simplicité, adopter la période elle-même (WASSERMANN).

Vitesse de renouvellement du fer plasmatique. Elle dérive de la constante de vitesse du fer plasmatique, connaissant la quantité de fer présente dans le plasma. Cette quantité est le produit de la concentration en fer du plasma (détermination colorimétrique) par le volume plasmatique :

Vitesse de renouvellement du fer plasmatique = quantité de Fe par cc x quantité de plasma du sujet x 24 heures (SCHAPIRA) . Le volume plasmatique se calcule si l'on connait la dose de radio-activité reçue, et la radio-activité plasmatique pour 1 cc au temps zéro. On divise la quantité totale de radio-activité injectée par la radio-activité de un cc de plasma au temps zéro. Des calculs ont été faits en fonction du poids du sujet. Pour un sujet pesant 75 Kgs, le plasma renouvellera 0,40 mg de fer par Kg de poids ; ce qui dans les conditions normales donnera un renouvellement de fer plasmatique entre 30 et 35 mg par 24 heures, avec des taux extrêmes de 21 et de 37 mg. On sait que par litre de plasma, il y a normalement environ I,2 mg de fer ; pour un volume plasmatique de 3 litres, la quantité de fer plasmatique sera au total de 3,60 mg : en d'autres termes, le fer plasmatique se renouvelle en totalité de huit à dix fois par 24 heures.

o

En ce qui concerne le métabolisme du fer au niveau des hématies, ici encore il faut envisager diverses constantes : coefficient d'utilisation,

vitesse d'utilisation, vitesse de renouvellement du fer des hématies.

Coefficient d'utilisation : c'est la proportion de fer injecté qui est incorporée dans les globules rouges : dans les conditions normales, cette proportion est de 75 pour 100 ± 5 , pour la plus grande part le fer plasmatique passe par la moelle osseuse, l'incorporation atteignant son maximum et y demeurant en plateau autour du quinzième jour. Les 25 pour 100 restants figurent dans les réserves de l'organisme sous la forme de composés ferrugineux. Ces réserves, en se modifiant, vont retentir sur le coefficient d'utilisation du fer, et cela en particulier au cours des divers états pathologiques (FINCH). Le coefficient d'utilisation sera au contraire augmenté dans l'anémie ferriprive, carentielle ou hémorragique.

Vitesse d'utilisation du fer par les hématies : c'est le temps nécessaire à l'incorporation de la moitié de la dose finalement utilisée ; soit dans les conditions normales, une durée de quatre jours. Il est possible de construire la courbe dérivée de la courbe d'utilisation et donc de mesurer les variations quotidiennes de la vitesse d'incorporation, dont le maximum est atteint en quatre jours. Si la fonction médullaire ralentit, la vitesse diminue, la durée est prolongée.

Vitesse de renouvellement du fer des hématies ; une fraction du fer quitte le plasma pour pénétrer dans la moelle puis passe dans les globules rouges, dont la charge radio-active atteint son maximum au bout de dix à quinze jours, maximum qui correspond environ à 75 pour 100 de la radioactivité totale injectée. Par conséquent, en gros, 75 pour 100 du fer qui quitte le plasma se rend dans les hématies. Si la vitesse de renouvellement du fer plasmatique est de 30 milligrammes par jour, et que 0,75 est la fraction destinée aux hématies, on arrive à une vitesse de renouvellement du fer des G.R. de 22 milligrammes 50 par 24 heures. On peut alors calculer de cette valeur

et de la masse globulaire la fraction d'hématies renouvelée par 24 heures, puisqu'un centimètre cube de G.R. contient environ I mg de fer. Si le volume globulaire est de 2 litres 200, soit une teneur en fer de 2,2 grammes la fraction renouvelée par 24 heures sera de :

$$\frac{0,0225}{2,2} = 0,0I \text{ ou } I \text{ pour } I00$$ (DREYFUS et SCHAPIRA)

Ce chiffre donne une vie des hématies de I00 jours, chiffre obtenu par les mesures directes, HUFF définit la vitesse quotidienne de renouvellement du fer des hématies comme étant le produit de la quantité de fer plasmatique renouvelé par jour, par le coefficient d'utilisation. On dispose ainsi d'un moyen simple et rapide de détermination de la vie des hématies, action qui a dans maints états pathologiques une très grosse importance.

°

Nous avons parlé plus haut des méthodes d'autoradiographies analogues à celles qui sont pratiquées dans l'exploration fonctionnelle de la thyroïde à l'aide de 13I I. Depuis que l'on dispose de compteurs à scintillations, très sensibles au rayonnement gamma émis par l'isotope marqué, on a pu mettre au point des techniques permettant d'enregistrer la radio-activité des aires cutanées correspondant, dans le cas de 59 Fe et de l'érythropoïèse, qui nous occupe ici, au sacrum (moelle osseuse), à la zone précordiale (radio-activité du sang), à la zone hépatique et à la zone splénique enfin. Dès la fin de l'injection de l'isotope, on enregistre les coups au niveau des différentes zones, à l'aide d'un appareil comportant plusieurs compteurs à scintillations (4 à 6), puis on répète ces déterminations à intervalles fixés par la vitesse de renouvellement du fer plasmatique, en tous cas inférieurs à soixante minutes. On exprime les résultats obtenus en coups-minute

par microcurie de 59Fe injecté. Ces techniques sur le plan biologique ont permis d'établir la pluralité des hémoglobines d'activité spécifique différente dites hémoglobines A et B et dont le rapport peut varier dans divers états pathologiques.

De même, l'étude de la durée de vie du globule rouge apporte des renseignements d'ordre biologique mais aussi cliniques; enfin les mesures du volume des hématies dans la circulation, d'abord effectuées par 32 P, sont actuellement facilitées par 59 Fe, avec les premières déterminations du volume globulaire par le fer radio-actif, dues à HAHN. Le fer radio-actif administré au Chien s'incorpore à l'hémoglobine des nouveaux G.R. qui gardent ce fer aussi longtemps qu'ils ne sont pas détruits. On peut alors injecter ces G.R. marqués à un autre animal, et en mesurant la dilution, on obtient une valeur précise du volume globulaire total, indépendamment des variations locales de l'hématocrite. La radio-activité reste stable pendant les premiers jours qui suivent l'injection des hématies marquées. Méthode qui s'est révélée précieuse, puisque le Fe radio-actif ne quitte pas les hématies, puisque les G.R. injectés du donneur se mélangent aux G.R. du receveur. GIBSON a montré l'intérêt de la technique en pathologie humaine. Le volume globulaire varie dans les conditions normales entre 1610 et 2920 cm3 ; le rapport $\frac{\text{volume globulaire}}{\text{volume sanguin}}$ déterminé par 59 Fe est de 38,3 pour 100, taux inférieur à celui qui est calculé par les colorants, hématocrite et volume plasmatique. Mais la confrontation des résultats montre que l'erreur est négligeable avec la méthode des colorants.

LENTINO a récemment proposé une modification de la technique de surcharge des érythrocytes, qui avec la méthode antérieure nécessitait des temps complexes, une technique difficile. Il fallait en effet préciser la radio-activité injectée,

estimer le volume sanguin, déterminer la radio-activité des érythrocytes centrifugés, enfin la technique comportait une erreur de l'ordre de 5 à 10%. Pour déterminer la radio-activité des G.R. il fallait aussi calculer les valeurs de l'hématocrite, les quantités exactes de sang nécessaires à l'obtention par centrifugation de I cc. de G.R, enfin ce volume de G.R. devait être soumis à la détection pour en établir la radio-activité. Pour que la méthode passe dans la pratique courante, et pour que les résultats obtenus d'un laboratoire à l'autre soient superposables et comparables, il fallait simplifier et codifier la technique. D'où les calculs suivants :
La formule de base de la fixation de la radio-activité des G.R. était :

(coups/cc de globules rouges centrifugés x volume des G.R.) : (coups injectés) x I00
Dans cette formule, on a substitué
(coups/cc de sang total) : (hématocrite)

(aux coups/cc de G.R.) au volume des G.R. on a substitué l'hématocrite multiplié par le volume sanguin ; enfin :
(coups injectés) : (coups/cc de sang total au temps zéro)
a été substitué au volume de sang. La formule est alors devenue :

(coups/cc de sang total) : (hématocrite) x (hématocrite) x (coups injectés) : (coups/cc de sang total au temps zéro) : (coups injectés).

Formule simplifiée comme suit :
(coups/cc de sang total) : (coups/cc de sang total au temps zéro).

Ce test nécessite la détermination de la radio-activité des échantillons de sang total ; toute l'épreuve se résume à déterminer celle-ci à des intervalles donnés jusqu'à I20 minutes, puis à une nouvelle détermination de la radio-activité d'un échantillon de sang total au huitième jour.

LENTINO enfin a trouvé justifié de substituer à la formule, la formule suivante :

(coups/cc de sang total) : (hématocrite)

Il a été ainsi établi que la période de clearance plasmatique est dans les conditions normales de 65 à 110 minutes, et que la fixation de la radioactivité des G.R. au huitième jour est de 85 à 100%.

Nous allons voir maintenant quelles sont les applications cliniques de ces méthodes, et comment le métabolisme du fer, au niveau du plasma et des érythrocytes, peut être mis en évidence lors de ses modifications dans divers états pathologiques.

-:-

IV

APPLICATIONS CLINIQUES

-:-

Les diverses constantes que nous venons d'étudier vont présenter, au cours d'états pathologiques affectant l'erythropoièse, des altérations sensibles qu'expriment les courbes de radio-activité établies soit sur des échantillons de sang prélevés, soit sur les globules rouges centrifugés et préalablement marqués, soit encore sur les autoradiographies établies sur les aires cutanées correspondant aux organes fixateurs de l'isotope radio-actif.

Pour rester cette fois sur le plan clinique, essayons d'envisager non plus les résultats des tests, mais les hémopathies susceptibles d'être étudiées par eux.

Anémie ferriprive : On y trouve une accélération modérée d'ailleurs de la vitesse de renouvellement du fer plasmatique. C'est la seule affection dans laquelle le coefficient d'utilisation du fer par les hématies est augmenté, l'utilisation dépassant 80% et pouvant même être totale : ce qui s'explique par l'absence à peu près totale des réserves de fer. A noter que ces résultats s'observent que l'anémie soit due à une carence en fer , ou aux hémorragies. Dans ce type d'anémie, l'étude du temps de clearence du fer plasmatique, et celle de la proportion de 59 Fe fixée par les hématies en huit jours, peuvent renseigner sur l'efficacité thérapeutique des préparations ferriques administrées ; le traitement devant

être interrompu lorsque les taux redeviennent normaux. Par contre, dans l'anémie post-hémorragique, l'intérêt des épreuves demeure purement académique, puisqu'une accélération de la clearence et une élévation du taux du fer fixé par les globules rouges reflètent à la fois l'épuisement des réserves ferriques de l'organisme, et la stimulation de l'érythropoïèse.

Anémie de Biermer - C'est dans cette affection que le renouvellement du fer plasmatique a paru le plus accéléré ; SCHAPIRA cite les chiffres de I,89 et 2,70 mg/kg par jour, valeurs qui, après le traitement s'abaissent pour se rapprocher de la normale, sans toutefois l'atteindre complètement. Le coefficient d'utilisation du fer injecté par les globules rouges est diminué dans les anémies pernicieuses. La fixation en huit jours a paru sans signification à LENTINO parce que la courbe dressée ne présente pas de plateau, mais affecte simplement un profil d'élévation progressive.

Anémies aplastiques.

La clearence plasmatique est augmentée, la fixation globulaire très diminuée, puisqu'elle a été trouvée inférieure à 20% en huit jours. L'utilisation en effet a été trouvée égale ou inférieure à 70% par LENTINO après un traitement spécifique. Ainsi dans cette forme d'anémie, la vitesse de renouvellement du fer plasmatique est très diminuée, de même le coefficient d'utilisation tombe à moins de 20%, la fraction renouvelée par jour sera de l'ordre de 0,1 pour 100. Par le calcul on arriverait à trouver une durée de vie des hématies de I000 jours, ce qui n'est pas vraisemblable; mais surtout, l'hématopoièse n'équilibre par la destruction, et si on ne pratiquait pas de transfusions sanguines, on verrait le nombre des globules rouges diminuer constamment. Dans l'anémie aplastique, il n'y a pas d'état d'équilibre.

Anémies hémolytiques.

Les réponses des tests pratiqués avec 59 Fe sont variables, et en ce qui concerne la fixation de l'isotope par les G.R. en huit jours, on peut obtenir des modifications biphasiques par rapport à la courbe normale, ou simplement une très faible proportion de 59 Fe fixée par les hématies. Dans d'autres cas enfin, cette proportion apparaît très élevée. Aussi LENTINO conclut-il que les tests n'ont dans cette indication qu'une information théorique, sans traduction pratique pour la conduite du traitement. L'absence de plateau dans la courbe de fixation de la radio-activité par les G.R. en huit jours prive l'épreuve de toute signification. SCHAPIRA constate dans les anémies hémolytiques un coefficient d'utilisation du Fe injecté par les G.R. sensiblement diminué. A l'inverse des anémies aplastiques, où le fonctionnement médullaire est ralenti, et où la vitesse d'utilisation est diminuée, dans les anémies hémolytiques il y a hyperfonctionnement et accélération de la vitesse d'utilisation, à deux jours au lieu de quatre en moyenne. L'utilisation du radiofer est faible, mais l'accélération de la vitesse de renouvellement du fer plasmatique montre bien que le métabolisme du fer n'est pas ralenti dans cette affection.

Les anémies susceptibles d'accompagner des hémopathies malignes, maladie de Hodgkin, leucémies, peuvent également être étudiées par les tests utilisant le 59 Fe. La vitesse de renouvellement du fer plasmatique est accélérée dans le Hodgkin, et ralentie par le traitement efficace, moutardes azotées par exemple. Dans les leucémies, les résultats des épreuves de radio-activité sont variables, puisque l'anémie peut provenir soit d'un processus d'aplasie médullaire, soit d'une hémolyse. Pourtant dans l'ensemble, l'utilisation du radiofer plasmatique est faible au niveau des G.R. alors que la vitesse

de renouvellement est habituellement accélérée.

Notons que dans la cirrhose bronzée, même en l'absence d'anémie, la quantité de radio-activité utilisée par les G.R. est très faible, IO à 20% de la dose reçue, non pas qu'une anomalie de l'érythropoièse semble être en cause, mais plutôt qu'il s'agisse d'un accroissement important des réserves dans lesquelles se déverse une proportion plus élevée du fer injecté : il peut y avoir une baisse de l'utilisation du fer ingéré ou injecté sans qu'il y ait un trouble de l'érythropoïèse proprement dite.

Hémochromatoses: Le coefficient d'utilisation est très bas, pourtant la vitesse d'utilisation demeure normale, selon SCHAPIRA. Récemment, AZERAD et TUBIANA, étudiant le comportement du fer radio-actif dans l'hémochromatose idiopathique et dans la cirrhose éthylique, sont arrivés aux conclusions suivantes :

pour l'hémochromatose essentielle, le turn-over du fer plasmatique (ou renouvellement) est accéléré ; il y a accumulation précoce et persistante de fer au niveau du foie, ce qui a pu être établi par les comptages externes au compteur à scintillographe. La réincorporation globulaire est faible ; la fixation de la radio-activité au niveau de l'aire sacrée a été peu élevée. Dans la cirrhose éthylique, on trouve également un renouvellement accéléré du fer plasmatique, mais une captation hépatique faible de l'isotope radio-actif (autoradiographie), la réincorporation globulaire et la fixation en regard du sacrum sont élevées,ce qui témoigne de l'utilisation prédominante du fer par les centres hématopoiétiques.

Polycythémies - Dans les polyglobulies d'origines diverses, la vitesse de renouvellement du fer plasmatique est augmentée alors que le coeffi-

cient d'utilisation est voisin de la normale. Le résultat en est une vitesse de formation du fer globulaire très augmentée, augmentation qui atteint 400 à 500 g. pour 100, et qui par conséquent ne s'explique pas par l'augmentation numérique des globules rouges. Le calcul tendrait alors à montrer que la fraction de fer globulaire renouvelée par jour serait de 3 à 4 pour 100 et que la durée de vie des hématies serait de 25 à 35 jours, donc très abrégée. Bien des polyglobulies sont en état stable, et l'augmentation spontanée du nombre des G.R. n'est pas suffisamment accélérée pour rendre compte de l'accroissement numérique des G.R. constaté, ni pour justifier l'accroissement considérable du turn-over du fer plasmatique. Or il n'existe pas de signes d'hémolyse au cours des polyglobulies, la durée de vie des hématies ne doit donc pas être raccourcie. La méthode de la mesure de la radio-activité périphérique, par comptages sur les aires cutanées, montre que dans les polycythémies, l'isotope marqué disparaît très rapidement du sang pour s'élever non moins rapidement au niveau de la moelle osseuse et de la rate.

LENTINO a trouvé chez ces malades polyglobuliques une demi-durée de clearance plasmatique inférieure à soixante minutes ; mais la fixation de la radio-activité par les globules rouges en huit jours atteint 100 pour 100 de la dose reçue. Ces chiffres ont été vérifiés par le 32 P. Pendant que le malade polycythémique est en traitement, la demi-période de fixation globulaire est normale ; si, en phase intercalaire, elle recommence à s'accélérer, c'est que la reprise du traitement s'impose.

On voit que les tests par 59 Fe peuvent fournir des renseignements susceptibles d'orienter utilement le traitement, en particulier dans les indications suivantes : anémies aplastiques, anémies ferriprives non post-hémorragiques,

leucémies, polyglobulies essentielles. Par contre, les courbes ne sont pas susceptibles de fournir des renseignements dans l'hémochromatose, dans les anémies post-hémorragiques, dans les anémies hémolytiques et pernicieuses.

-:-

V

DISCUSSION

-:-

Les épreuves utilisant le fer radio-actif ont en hématologie un intérêt dogmatique et pratique sur lequel il n'est pas utile d'insister. Mais les résultats ainsi apportés ont des limites, que nous voudrions également souligner ici.

Le calcul de la durée de vie des hématies d'après les chiffres du turn-over du fer plasmatique ou d'après les courbes de fixation par les G.R. du fer radio-actif en huit jours, s'est avéré à plusieurs reprises comme non conforme aux résultats obtenus par d'autres méthodes, et aux observations cliniques. SCHAPIRA y a insisté en écrivant que "il semble donc qu'à l'heure actuelle (1953) la définition de la fraction de fer globulaire renouvelée par jour ne puisse être généralisée ; si ses résultats concordent avec ceux que fournissent d'autres méthodes chez le sujet normal, elle aboutit dans les cas extrêmes à des conclusions qui ne sont vraisemblablement pas exactes. Sa simplicité ne répond probablement pas dans tous les cas à la complexité des phénomènes."

Ces restrictions étaient formulées en 1953. On peut se demander si elles sont toujours valables en 1961. Or en 1960 LENTINO, COLLICA et RUBENFELD formulant des objections aux études utilisant le fer radio-actif, tout en montrant la valeur de certains renseignements ainsi obtenus, disaient à peu près ceci :

La première objection, faite dès 1956 par BILBEY, est que les taux de turn-over et de fixations globulaires dérivent plus directement de l'importance des réserves de fer et de la concentration du fer plasmatique, que de l'état de l'hématopoièse. Il est vrai que les réserves en fer, et l'érythropoièse, exercent une influence sur le temps de clearance plasmatique et sur la fixation de 59 Fe par les G.R. Il existe deux états anatomocliniques dans lesquels une erreur d'interprétation peut être faite si on considère aveuglément la vitesse de turn-over plasmatique et la proportion de fixation de 59 Fe par les globules rouges comme représentant l'état exact de l'érythropoièse :

- l'anémie aplastique, dans laquelle les réserves de fer sont épuisées par exemple par des hémorragies digestives, du purpura, alors que le temps de clearance plasmatique peut être normal ; d'ailleurs ici, le fer s'ajoute plus aux réserves qu'il n'est utilisé dans la synthèse de l'hémoglobine.

- l'hémochromatose, à l'inverse de l'anémie aplastique, peut donner à croire que l'érythropoièse est diminuée, alors qu'en fait la fixation par les G.R. est diminuée uniquement parce que les réserves en fer perfusant la moelle osseuse sont très diluées.

Outre ces deux états cliniques, les seules erreurs qui peuvent survenir sont celles qui apparaissent si l'on cherche à faire une estimation quantitative de l'érythropoièse. Dans l'anémie ferriprive, dans la polycythémie, dans les états post-transfusionnels, le degré de l'hématopoièse peut être surestimé. Dans les anémies ferriprives, l'accélération du rythme du turn-over du fer plasmatique peut être due à la fois à une érythropoïèse augmentée, et à un épuisement des réserves en fer. Dans la polycythémie essentielle, après une saignée, l'accélération du turn-over plasmatique peut être également due à une augmentation de l'érythropoièse et à un appauvrissement des

réserves en fer. Si l'on fait une transfusion de sang, le taux de clearance du fer et la fixation en 59 Fe des globules rouges sont abaissés, par suite d'une suppression partielle de l'érythropoièse, et d'une augmentation des réserves en fer.

Enfin, s'il se produit une hémorragie importante, menstruation ou autres, le taux de clearance plasmatique sera accéléré, le taux de fixation des globules rouges sera augmenté indépendamment de l'érythropoièse et du taux des réserves en fer. Théoriquement, la perte de sang pourrait être appréciée de cette manière si les réserves en fer et l'érythropoièse demeuraient constantes pendant la période d'étude.

Le facteur essentiel qui apparaît lorsqu'on considère les épreuves utilisant 59 Fe, c'est que, comme tous les tests médicaux ceux-ci demandent une interprétation intelligente ; on ne peut les appliquer directement sans considérer chaque cas cliniquement et individuellement. C'est bien ce qui a lieu par exemple pour les tests explorant la fonction thyroïdienne avec 131 I. Il faut tenir compte de l'état de privation ou de pléthore iodique du malade avant d'interpréter correctement les résultats.

Deuxième critique à faire aux épreuves par 59 Fe, elles n'apportent aucun renseignement qui ne puisse être obtenu par d'autres méthodes. L'érythropoièse, avant l'ère des isotopes radioactifs, était étudiée par la numération des réticulocytes du sang périphérique : test valable, encore qu'influencé subjectivement par l'observateur, les valeurs allant de 1,4 à 4,7% pour le même échantillon de sang examiné par divers techniciens. L'appréciation d'une réticulocytopénie est très peu précise étant donné le grand nombre d'éléments figurés qu'il faut compter. Il est nécessaire d'ajouter à cette méthode une technique plus objective.

Les épreuves au 59 Fe donnent des résultats en rapport indéniable avec l'érythropoièse, mais surtout elles apportent des renseignements très précis sur l'état dynamique du fer qui vient d'être injecté, la proportion de son incorporation aux globules rouges, la vitesse à laquelle il est éliminé du sang. S'il y a retard de la vitesse de turn-over, que ce soit par suite de réserves de fer saturées, ou par suite d'une anémie aplastique, l'administration parentérale de fer ne semblera pas indiquée. Ainsi grâce à cette méthode, on peut décider et surveiller l'administration parentérale de fer.

Une troisième objection a été faite en ce qui concerne les épreuves par 59 Fe, les risques et dangers inhérents à la radio-activité de l'isotope administré, 59 Fe a une demi-vie de 45 jours, nous l'avons vu ; il émet lors de sa désintégration, des particules beta de 0,3, 0,4 et I,6 Mev et des rayons gamma de I,I et I,3 Mev en tant qu'énergie. La dose maxima permise par semaine est de 0,3 r administrée à la totalité du corps chez un homme moyen, ce qui correspondrait à 13 microcuries de 59 Fe. Or, dans les tests que nous venons de décrire, on utilise moins de 5 microcuries, ce qui correspond pour un homme moyen à une dose inférieure à 0,I2 r par semaine par conséquent, dose très inférieure à celle qui est considérée comme non dangereuse pour des travailleurs exposés perpétuellement. De plus, le rayonnement est diminué du fait de la désintégration physique de l'isotope.

La dernière objection faite aux tests par radio-fer est qu'ils sont difficiles à réaliser, et que leurs résultats ne sont pas toujours superposables d'un laboratoire à l'autre. Tous les chercheurs qui s'occupent de la question s'emploient précisément à simplifier les techniques, à modifier les résultats. Ce qui laisse à penser que dans les années qui viennent les méthodes utilisant le fer radio-actif Fe 59 prendront une place tou-

jours plus grande en hématologie, qu'il s'agisse de préciser la nature et l'ampleur du trouble de l'érythropoièse, ou de surveiller les modalités et les résultats de la thérapeutique.

-:-

VI

CONCLUSIONS

-:-

I - L'absorption du fer ingéré dépend de la dose reçue, de l'état d'ionisation du métal, de l'acidité gastrique, de la réplétion des réservoirs organiques. Le fer, transporté par le plasma, est utilisé avant tout au renouvellement de l'hémoglobine, la fraction restante étant stockée dans la rate et, surtout, dans le foie.

II - En utilisant le fer radio-actif 59 Fe, d'une période de 45 jours, on a pu mesurer :

dans le plasma, la constante de vitesse et la vitesse de renouvellement (turn-over) du fer ;

dans les hématies, le coefficient d'utilisation, la vitesse d'incorporation et de renouvellement du fer marqué. On a ainsi obtenu des moyens de calculer le volume sanguin, le volume plasmatique et le volume globulaire, la durée de vie des G.R.

III - La mesure de la radio-activité du sang total ou des G.R. centrifugés, sur des échantillons prélevés à intervalles réguliers, ou des aires cutanées sus-jacentes à des centres hématopoiétiques, a permis de construire les courbes normales du métabolisme du 59 Fe.

IV - Au cours d'hémopathies telles qu'anémies

ferriprives et post-hémorragiques, anémie de Biermer, anémie aplastique, anémie hémolytique, polycythémie, hémochromatose, ces courbes sont diversement modifiées, et apportent dans certains cas de précieuses indications susceptibles d'orienter la thérapeutique anti-anémique.

V - Des objections ont été soulevées :

1 - Les épreuves par 59 Fe ne reflètent pas l'état de l'érythropoièse, comme dant tout test clinique, elles doivent être intelligemment et individuellement interprétées ;

2 - elles n'apportent aucun renseignement qui ne puisse être obtenu par d'autres méthodes ; mais elles sont plus exactes que les techniques de numération, trop subjectives ;

3 - Elles comportent des dangers de radio-activité ; en réalité la dose est inférieure au tiers de la dose maxima jugée inoffensive ;

4 - Elles sont techniquement difficiles, mais en cours de simplification et de codification.

VI - En l'état actuel des choses, les techniques par 59 Fe apportent des indications assez précieuses pour en faire souhaiter l'extension.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

VII

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AZERAD, M. TUBIANA, ROSSELIN
Etude du comportement du fer radio-actif dans l'hémochromatose et la cirrhose éthylique.
Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris 13 Mai 1960.

J. BADENOCHE, S.T. CALLENDER
Use of radioactive iron in investigation of anemia.
Brit. Journ. Radiol. XXVII pages 381-386 July 1954.

E. BEUTLER
The utilization of saccharated Fe 59 oxide in red celle formation.
Journ. Lab. Clin. Med. LI p.415- 1958.

J.C. DREYFUS, G. SCHAPIRA, J.KRUH.
Fractionnement des hématies selon leur âge (centrifugation d'hématies marquées par du fer radio-actif)
C.R. Soc. Biol. 24 Juin 1950

J.C. DREYFUS, G. SCHAPIRA, MIHARARI.
Incorporation du fer radioactif in vitro dans les globules rouges du nouveau-né (hémoglobine foetale et hémoglobine adulte).
C.R. Soc. Biol. 27 Nov. 1954.

R. FAUVERT , P. BOIVIN
Etude de la cinétique érythrocytaire par le radiochrome 5I et le radiofer 59.
Soc. Path. Comparée 9 déc.I958.

L. GARBY, S. SJOLIN
Some observations on the distribution Kinetics of radioactive colloïdal iron (Imferon and ferric hydroxyde).
Acta Med. Scand. CLVII page 3I9, I957.

A.J. GRIMES , M.S.R. HUTT
Metabolism of 59 Fe dextran complex in human subjects.
Brit. Medical Journal II page I074 - I957.

P.F. HAHN
Relative absorption and utilization of ferrous and ferric iron in anemia as determined with radioactive isotope.
Am. J. Physiol. CXLIII p.I9I-I97 - fév. I945.

P.F. HAHN
The use of radioactive isotopes in the study of iron and haemoglobin metabolism and the physiology of the erythrocyte.
Ac. Med. Phys. I page 287 I948.
Etude du métabolisme du fer au cours de la grossesse humaine à l'aide de l'isotope radio-actif Fe 59.
Ame. J. Obst. Gyn. LXI pages 477-486 3.3.I95I.

G.L. HARTWIG , T.P. LEFFINGWELL , R.J. YOUNG , G.S. MELVILLE Jr.
Comparative erythropoietic incorporation of ferric and ferrous preparations of iron 59 by Maccaca mulatta Monkey.
Journ. Lab. Clin. Med. LI p.4I0-4I4 I958.

P.C. JOHNSON, R.M. BIRD, W.L. HUGUES
Use of radioisotopes in diagnosis of anemia.
Arch. Int. Med. C.Pages 544-548 Oct.I957.

T. KARLEFORS, A. NORDEN
Studies on iron-dextran complex
Acta Med. Scand. CLXIII suppl. 342-I958.

W. KEIDERLING, H.A. SCHMIDT
Untersuchungen uber die Dynamik des Erythrozytenumsatzes mit Fe 59 und Cr 5I.
Strahlentherapie supp. 36 p.24-42, I956.

M.S. BLECKENER, Jr. R.M. KARK, L.A. BAKER, A.E. CHAPMAN.
Clinical features, pathology and therapy of hemochromatosis
Journ. Am. Med. Assoc. CLVII p.I47I-I476. I955

J. KRUH
Contribution à l'étude de la spécifité et du métabolisme de l'hémoglobine étudiés à l'aide du fer radio-actif.
Thèse de Sciences Paris I952.

W. LENTINO, C. COLLICA, S. RUBENFELD
Radioactive iron techniques in clinical practice. Journ. Am. Med. Assoc. CLXXIII pages 48I-487, 4 Juin I960.

C.A. OWEN
Diagnostic radioisotopes
8° 444 pp. I959

A.H. PRICE, L. ERF, J. BIERLY
Uncoated buffered ferrous sulfate : absorption in man of radioactive iron (Fe 59) as ferrous sulfate measured electronically.
J.A.M.A. CLXVII p. I6I3-I6I5 - 26 Juil. I958.

G. SCHAPIRA , J.C.DREYFUS
Métabolisme différent de deux hémoglobines chez un même animal adulte étudié à l'aide du fer radio-actif.
C.R. Acad. Sc. I4 Avril 1950.

G. SCHAPIRA , J.C. DREYFUS
Aspects biologiques de quelques maladies de l'enfant.
Doin Ed. Paris I950.

G. SCHAPIRA , J.C. DREYFUS, J. KRUH
Physiopathologie de l'hémoglobine et du globule rouge étudiée à l'aide du fer radioactif.
Sang XXIV pages 142-184 1953.

J. THEVENON
L'anémie du prématuré, son traitement par le fer dextran intra-musculaire.
Thèse de Lyon I960 79 pp.

R. TRUHAUT, C. PAOLETTI
Sur la dynamique du fer radio-actif chez le Lapin, après intoxication expérimentale par le benzène.
C.R. Acad. Sciences 28 mai 1958.

M. TUBIANA
Les isotopes radio-actifs en médecine et en biologie.
8° Masson éd. Paris I950.

M. TUBIANA, P. PELLERIN , Melle M.R. SIROUX.
Etude de la distribution du fer radio-actif chez la Souris par autoradiographie anatomique in - I95° C
C.R. Acad. Sce. 2I Décembre 1959.

M. TUBIANA
Notions pratiques sur les isotopes
Presse Med. LXVIII pages 1135-1138
11 Juin 1960.

G. WETHERLEY-MEIN, M.S.R. HUTT, W.A. LANGMEAD, M.J.HILL.

Radioactive iron studies in routine haematological practice.
Brit. Med. Journ. I pages 1445-1449
23 Juin 1956.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction	I9
II - Etude Physique	24
III - Etude Biologique	30
IV - Applications cliniques	38
V - Discussion	44
VI - Conclusions	49
VII - Bibliographie	5I

-:-:-:-:-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-